

# Изучение эффектов инъекционной формы гимантана на экспериментальных моделях паркинсонического синдрома

*Капица И. Г., Кокшенев И. И., Вальдман Е. А., Воронина Т. А.*  
ФГБУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» РАМН, Москва

## Резюме

Гимантан в инъекционной лекарственной форме при различных способах однократного и субхронического парентерального введения проявляет позитивный дозозависимый эффект на различных экспериментальных моделях паркинсонического синдрома. Сравнительный анализ активности инъекционной формы гимантана при парентеральном введении, выявил большую выраженность эффекта внутривенного применения гимантана относительно внутривенного. Полученные результаты указывают на возможность применения инъекционной формы гимантана при внутривенном введении в меньшей дозе. При сравнении противопаркинсонического действия гимантана при его парентеральном введении (особенно внутривенном) с активностью амантадина гидрохлорида (Мидантана) показан более выраженный эффект гимантана в условиях использованных экспериментальных моделей.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, паркинсонический синдром, гимантан, инъекционная форма, парентеральное введение, ПК-Мерц, Мидантан, амантадин

## Введение

Болезнь Паркинсона — одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, проявлением которого являются характерные двигательные нарушения акинезия, тремор, ригидность и нарушения походки. Особую сложность при лечении болезни Паркинсона представляют острые формы паркинсонического синдрома (ПС), в частности акинетические кризы, для купирования которых требуется парентеральное введение противопаркинсонических препаратов. В настоящее время в клинической практике существует только один препарат для инфузионного введения — производное аминоксанта — амантадин сульфат (ПК-Мерц) [6]. Препараты амантадина (амантадин хлорид, амантадин сульфат) оказывают умеренное положительное действие на все проявления болезни и хорошо переносятся. Однако улучшение при приеме амантадина нередко бывает кратковременным из-за развития толерантности. Механизм действия амантадина преимущественно связан с блокадой глутаматных NMDA рецепторов, блокадой обратного захвата дофамина и норадреналина, мягким холинолитическим действием [8]. При применении амантадина возможны существенные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и центральные эффекты: спутанность сознания, беспокойство, галлюцинации, сухость во рту.

Гимантан (N (2 адамантил) гексаметиленмина гидрохлорид) оригинальный отечественный

препарат из группы производных адамантана, обладает высокой активностью и широким спектром противопаркинсонических эффектов. В механизме действия препарата дофаминпозитивный эффект, свойства низкоаффинного неконкурентного блокатора ионного канала глутаматных рецепторов NMDA подтипа, обратимого ингибитора моноаминоксидазы (МАО), умеренная антирадикальная и иммуотропная активность [1]. Установлено, что гимантан уменьшает основные проявления экспериментального МФТП индуцированного ПС — олигокинезию, ригидность, тремор у мышей линии C57BL/6 и крыс [2, 4]. Доказаны преимущества гимантана по сравнению с рядом противопаркинсонических препаратов. На модели МФТП индуцированного паркинсонизма активность гимантана проявляется при использовании меньших доз, по сравнению с амантадином гидрохлоридом (Мидантаном). При устранении нейрорепрессивной каталепсии действие гимантана сопоставимо с эффектами L ДОФА и циклодола и превосходит активность Мидантана. Также, в противоположность Мидантану, гимантан эффективно устраняет дрожательные проявления на моделях тремора, вызванного оксотренином и ареколином, не уступая по выраженности эффекта циклодолу [1]. Доказана эффективность гимантана у больных с ранними стадиями болезни Паркинсона при однократном приеме в дозе 25 мг в сутки и определены перспективы внедрения препарата в клиническую практику [4].

С целью расширения возможностей применения гимантана при лечении болезни Паркинсона в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН разработана лекарственная форма для парентерального введения [5].

**Целью работы** было изучение противопаркинсонических эффектов инъекционной формы гимантана при различных видах парентерального введения на моделях ПС в сравнении с мидантаном.

### Методы исследования

Эксперименты проводились на самцах белых аутбредных мышей и мышей линии C57BL/6 массой 24–28 г и на самцах белых аутбредных крыс 9–10 месячного возраста, массой 280–300 г, из питомника «Столбовая» (РАМН). В каждой группе использовали 10–12 животных.

Исследуемые вещества — гимантан, мидантан (НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Россия). В работе использовались вещества: ареколин (Serva Company), галоперидол (Гедеон Рихтер, Венгрия), 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорида (МФТП) и 1-метил-4-фенилпиридиния<sup>+</sup> (МФП<sup>+</sup>) (Sigma Aldrich Company).

При однократном парентеральном введении исследуемые вещества вводили за 30 минут (внутрибрюшинно) или за 10 минут (внутривенно) до введения ареколина или МФТП. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду.

Методика ареколинового тремора воспроизводилась на самцах белых аутбредных мышей [3]. Ареколин (специфический холинергический агонист) вводили подкожно в дозе 25 мг/кг. Регистрировали латентный период наступления и продолжительность генерализованного мелко- и среднеамплитудного тремора тела животного.

Каталепсию вызывали внутрибрюшинным введением галоперидола в дозе 1 мг/кг белым нелинейным мышам [3]. Исследуемые вещества вводили одновременно с галоперидолом. Антагонизм с галоперидолом оценивали по способности исследуемых веществ уменьшать время каталептического состояния у животных. Мышь располагали у горизонтального стержня диаметром 0,5 см, закреплённого на высоте 4 см, таким образом, что она опиралась на стержень обеими передними лапками («поза лектора»). Попытки придать животному нужную позу продолжали не более 1 мин. Фиксировали время пребывания животного в неподвижном состоянии — «позе лектора». Максимальное время наблюдения составляло 2 мин.

Для оценки противопаркинсонической активности соединений использовали модель ПС,

вызванного введением животным нейротоксина МФТП [3, 8, 11]. Нейротоксин МФТП оказывает влияние на центральное патогенетическое звено развития ПС, вызывает избирательное повреждение дофаминергических нейронов чёрной субстанции. Исследования проводили на мышах линии C57BL/6. МФТП вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг.

Эффективность гимантана в инъекционной лекарственной форме оценивали по его способности ослаблять основные проявления ПС, вызываемого введением МФТП: ригидность и олигокинезию. Оценку выраженности ригидности проводили через 10–15 минут после введения нейротоксина МФТП, измеряя длину шага животного (Stride Length Test) [10]. С этой целью передние и задние лапы животного окрашивали нетоксичными красками разных цветов, опускали мышь в пенал (высота и ширина стенок 8 см, длина 50 см), выстланный белой бумагой и измеряли расстояние (по прямой) между следами передней и задней лапок в 4–5 шагах животного.

Для оценки олигокинезии — снижения количества и качества двигательной локомоторной активности животных после введения МФТП использовали методики: «Открытое поле», тест горизонтальный «вращающийся стержень» (Rota Rod test, Ugo Basile, Италия) и тест «вертикальный стержень» (Pole test).

«Открытое поле» представляет собой квадратный ящик размером 40х40 см и высотой 20 см, разделённый на 25 квадратов со стороной 8 см. Мышь помещали в центр и в течение 3-х минут осуществляли регистрацию двигательной активности (число горизонтальных и вертикальных перемещений). Регистрацию активности животных в «Открытом поле» проводили через 90 минут после введения нейротоксина МФТП.

Тест «вращающейся стержень» использовали для оценки моторного дефицита и степени нарушения координации движений. Животных помещали на горизонтальный стержень диаметром 3 см, который вращали с постоянной скоростью 10 оборотов в минуту или с нарастающей скоростью — каждые 7 секунд на 1 оборот, где: начальная скорость — 5, конечная — 30 оборотов в минуту. Регистрировали время удерживания животного на вращающемся стержне (максимально в течение 200 с). Тестирование в условиях вращающегося стержня проводили через 120 минут и 7 суток после введения МФТП.

Для оценки олигокинезии также применялся тест «вертикальный стержень» [7]. Мышь помещали на вершину деревянного стержня (50 см высотой и 1 см в диаметре, обёрнутого бинтом с пробковым набалдашником диаметром 1,5 см) носом вверх и замеряли время, необходимое животному

для ориентирования: поворота головой вниз (t поворота) и спуска вниз по стержню (t спуска) в течение 3-х посадок.

На 7-е сутки после введения МФТП мышам линии C57BL/6 с ПС вводили галоперидол в малой дозе 0,1 мг/кг, не вызывающей акинетических симптомов у интактных животных [12]. Катаlepsию оценивали методом, описанным выше.

ПС у крыс моделировали внутримозговым введением МФП+ [3]. Токсический эффект нейротоксина МФТП на нейроны чёрной субстанции обусловлен его конечным продуктом окисления МФП+, который обладает высоким сродством к дофаминергическим нейронам [9]. Введение МФП+ непосредственно в чёрную субстанцию мозга крыс вызывает выраженную дегенерацию дофаминергических нейронов чёрной субстанции, снижение уровня дофамина и двигательные нарушения, характерные для ПС.

Животным под наркозом по координатам стереотаксического атласа в компактную зону чёрной субстанции билатерально с помощью микрошприца Гамильтона вводили 10 мкг МФП+ в 2 мкл физиологического раствора. Животным контрольной группы в каждое ядро чёрной субстанции вводили по 2 мкл физиологического раствора. Исследуемые вещества вводили на фоне развёрнутой картины ПС в течение 7 дней. Тестирование проводили на 7-й день после введения нейротоксина МФП+ в чёрную субстанцию мозга крыс. Эффекты веществ оценивали по степени изменения олигокинезии в тесте «открытое поле» и моторного дефицита в тесте «вращающийся стержень». Установка «открытое поле» для крыс круглая арена диаметром 1 метр и высотой стенок 30 см с разделённым на сектора полом с отверстиями диаметром 2 см (всего 16 отверстий). Крысу помещают на арену и на протяжении 3-х минут регистрируют горизонтальную и вертикальную двигательную активность — по количеству пересечённых секторов и по числу стоек, соответственно и исследовательскую активность по числу обследованных отверстий.

Для оценки моторного (неврологического) дефицита и степени нарушения координации движений у крыс использовали тест «вращающийся стержень» (Rota Rod test, Ugo Basile). Животных помещали на горизонтальный стержень диаметром 5 см, вращающийся с постоянной скоростью 10 оборотов в минуту. Регистрировали время удерживания животных на вращающемся стержне (максимально в течение 200 с).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ Statistica v. 6.0. Различия между группами оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни. Данные представлены в виде Mean±SEM.

## Результаты и их обсуждение

У мышей введение ареколина вызывало развитие выраженного тремора всего тела при внутрибрюшинном введении гимантан в дозах 5, 10 и 20 мг/кг достоверно снижал продолжительность ареколинового тремора с максимальным эффектом в дозе 20 мг/кг. При внутривенном введении этот эффект гимантана значительно возрастал и проявлялся уже в дозе 2,5 мг/кг, при этом также достоверно увеличивался латентный период начала тремора. Препарат сравнения мидантан в дозе 20 мг/кг не обладал антитреморным действием. Более того, после введения мидантана отмечалась тенденция к увеличению продолжительности ареколинового тремора (табл. 1).

Таблица 1

Влияние гимантана в инъекционной лекарственной форме на ареколиновый тремор

Вещества, дозы, способ введения	Латентный период начала тремора, мин	Продолжительность тремора, мин
Ареколин (25 мг/кг, п/к) + дист. вода	0,38±0,12	15,13±1,41
Гимантан (5 мг/кг, в/б) + ареколин	0,38±0,06	10,04±0,33*
Гимантан (10 мг/кг, в/б) + ареколин	0,51±0,14	10,11±1,15*
Гимантан (20 мг/кг, в/б) + ареколин	0,57±0,17	8,54±0,39*
Гимантан (2,5 мг/кг, в/в) + ареколин	1,26±0,20*	10,24±0,78*
Гимантан (5 мг/кг, в/в) + ареколин	1,26±0,23*	6,49±2,12*
Мидантан (20 мг/кг, в/б) + ареколин	0,43±0,11	17,15±4,07

Примечания: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «ареколин» (по критерию Манна-Уитни); в/б — внутрибрюшинное; в/в — внутривенное; п/к — подкожное введение

Галоперидол в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшинно) вызывал катаlepsию у 100% мышей. Гимантан в дозах 5–10 мг/кг при внутрибрюшинном введении дозозависимо снижал катаlepsогенный эффект галоперидола, уменьшая время застывания мышей в неудобной позе. Эффект зарегистрирован через 60 и 120 минут после введения нейролептика. При внутривенном введении гимантана в дозе 5 мг/кг его антикатаlepsическая активность оказалась равной эффекту внутрибрюшинного введения 10 мг/кг. Эффект мидантана в дозе 20 мг/кг, внутрибрюшинно, в условиях данного теста был ниже эффекта гимантана (табл. 2).

Эффективность инъекционной формы гимантана на модели ПС, вызванного однократным внутрибрюшинным введением нейротоксина МФТП в дозе 30 мг/кг мышам C57BL/6 изучали по влиянию на ригидность и олигокинезию.

Установлено, что через 10–15 минут после введения МФТП у мышей появлялись ретро- и/или латеропульсия и отчётливая ригидность, что вы-

Таблица 2

Антикаталептическое действие гимантана в инъекционной лекарственной форме

Вещества, дозы, способ введения	Время застывания мышей в позе «лектора», с	
	Через 60 мин после введения галоперидола	Через 120 мин после введения галоперидола
Контроль (дист. вода)	5,3±3,08	5,7±3,25
Галоперидол (1 мг/кг, в/б)	95,8±8,98#	108,3±9,01#
Гимантан (5 мг/кг, в/б) + галоперидол	64,0±3,71*	78,5±5,11*
Гимантан (10 мг/кг, в/б) + галоперидол	40,0±3,54*	69,1±7,14*
Гимантан (5 мг/кг, в/в) + галоперидол	42,0±3,21*	61,0±6,12*&
Мидантан (20 мг/кг, в/б) + галоперидол	61,3±14,12*	95,0±13,29

Примечание: # —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Контроль»; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Галоперидол»; & —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Мидантан» (по критерию Манна-Уитни)

ражалось в нарушениях походки, напряжении передних и задних конечностей, изменении длины шага и появлении «горба». На фоне МФТП длина шага достоверно уменьшалась по сравнению с группой интактного контроля. Под влиянием гимантана (10 мг/кг внутрибрюшинно) отмечалось снижение ригидности, что выразилось в достоверном увеличении длины шага по сравнению с группой животных, получавших только МФТП. Выраженный эффект наблюдался и при внутривенном введении гимантана. Мидантан также достоверно снижал ригидность у мышей с ПС (табл. 3).

Таблица 3

Влияние гимантана в инъекционной лекарственной форме на ригидность мышей C57BL/6 с МФТП вызванным паркинсоническим синдромом

Вещества, дозы, способ введения	Длина шага, см
Контроль интактный, дист. вода	6,67±0,10
МФТП (30 мг/кг) в/б.	3,8±0,07#
Гимантан (5 мг/кг) в/б + МФТП	4,9±0,77*
Гимантан (10 мг/кг) в/б + МФТП	4,74±0,10*
Гимантан (5 мг/кг) в/в + МФТП	4,39±0,13*
Мидантан (20 мг/кг) в/б + МФТП	5,16±0,15*

Примечание: # —  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактного контроля; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой, которой вводили только МФТП (по критерию Манна-Уитни)

Через 90 минут после введения МФТП у животных отмечалась высокая степень олигокинезии, которая регистрировалась по снижению горизонтальной и вертикальной двигательной активности в тесте «открытое поле». Гимантан, введенный

внутрибрюшинно в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, повышал горизонтальную двигательную активность мышей с ПС, вызванным МФТП. Кроме того, после внутрибрюшинного введения гимантана в дозе 10 мг/кг у мышей с ПС достоверно повышался уровень вертикальной активности. При внутривенном введении гимантана в дозе 5 мг/кг также наблюдалось достоверное повышение горизонтальной двигательной активности животных. Препарат сравнения мидантан в дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно также увеличивал горизонтальную двигательную активность (табл. 4).

Таблица 4

Влияние гимантана в инъекционной лекарственной форме на двигательную активность у мышей C57BL/6 с МФТП вызванным паркинсоническим синдромом в тесте «открытое поле»

Вещества, дозы, способ введения	Горизонтальная активность	Вертикальная активность
Контроль интактный	66,62±2,98	11,45±1,21
МФТП (30 мг/кг) в/б	3,58±1,10#	0,5±0,25#
Гимантан (5 мг/кг) в/б + МФТП	10,25±3,13#*	0,92±0,51#
Гимантан (10 мг/кг) в/б + МФТП	11,0±2,04#*	1,17±0,39#*
Гимантан (20 мг/кг) в/б + МФТП	13,75±4,04#*	1,42±0,68#
Гимантан (5 мг/кг) в/в + МФТП	10,38±2,40#*	0,25±0,16#
Мидантан (20 мг/кг) в/б + МФТП	13,5±4,98#*	0,16±0,16#

Примечание: # —  $p < 0,01$ , в сравнении с группой интактного контроля; \* —  $p < 0,05$  — относительно группы получавшей только МФТП (по критерию Манна-Уитни)

Через 2 часа после введения МФТП отмечались выраженные изменения поведения животных в тесте «вращающийся стержень», которые проявлялись в нарушении координации движений и уменьшении времени удерживания на стержне при постоянной скорости вращения. Через 7 суток после введения МФТП у животных продолжало наблюдаться нарушение координации движений, что выражалось в уменьшении времени удерживания на стержне в режиме вращения с ускорением. Гимантан при внутрибрюшинном введении в дозах 10 и 20 мг/кг и при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг значительно улучшал координацию движений и достоверно увеличивал время удерживания мышей с ПС на стержне. Мидантан в дозе 20 мг/кг (внутрибрюшинно) в данном тесте оказывал сходный с гимантаном эффект (табл. 5).

При оценке поведения мышей в тесте «вертикальный стержень» через 90 минут после введения МФТП выявлены значительные нарушения, выражавшиеся в увеличении времени поворота и спуска по стержню. Внутрибрюшинное введение гимантана в дозе 20 мг/кг и внутривенное в дозе 5 мг/кг приводило к достоверному снижению времени, необходимого животным для поворота и спуска,



Таблица 5

**Влияние гимантана в инъекционной форме на моторную активность мышей C57BL/6 с МФТП вызванным паркинсоническим синдромом в тесте «вращающийся стержень»**

Вещества, дозы, способ введения	Время удержания на стержне, с	
	Вращение с постоянной скоростью — 10 об./мин (1 е сутки)	Вращение с ускорением от 10 до 30 об./мин (7 е сутки)
Контроль интактный	191,4±11,53	167,8±9,0
МФТП (30 мг/кг) в/б	33,6±9,88#	78,0±5,83#
Гимантан (10 мг/кг) в/б + МФТП	56,4±2,37*	138,67±9,90*
Гимантан (20 мг/кг) в/б + МФТП	47,3±7,52	104,2±18,27*
Гимантан (5 мг/кг) в/в + МФТП	60,5±9,20*	97,67±6,58*
Мидантан (20 мг/кг) в/б + МФТП	49,65±8,34	136,0±22,19*

**Примечание:** # —  $p < 0,01$  в сравнении с группой интактного контроля;

\* —  $p < 0,05$  — относительно группы получавшей только МФТП (по критерию Манна-Уитни)

при этом эффект внутривенного введения был несколько выше (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют о способности гимантана в инъекционной лекарственной форме при внутрибрюшинном и внутривенном введении уменьшать ригидность и олигокинезию у мышей C57BL/6, вызванную однократным введением МФТП в дозе 30 мг/кг.

Таблица 6

**Влияние гимантана в инъекционной лекарственной форме на координацию движений у мышей C57BL/6 с МФТП вызванным паркинсоническим синдромом в тесте «вертикальный стержень»**

Вещества, дозы, способ введения	Через 2 часа после введения МФТП	
	Время поворота, с	Время спуска, с
Контроль интактный	2,0±0,55	9,6±1,3
МФТП (30 мг/кг) в/б	73,8±23,2#	82,2±19,4#
Гимантан (20 мг/кг) в/б + МФТП (30 мг/кг) в/б	17,8±4,04#*	30,0±8,7#*
Гимантан (5 мг/кг) в/в + МФТП (30 мг/кг) в/б	21,5±11,8#*	48,3±14,3#*

**Примечание:** # —  $p < 0,01$ , в сравнении с группой интактного контроля;

\* —  $p < 0,05$  — относительно группы получавшей только МФТП (по критерию Манна-Уитни)

Моделирование акинетического криза проводили введением галоперидола в малой дозе мышам C57BL/6 с ПС, индуцированным введением МФТП [12].

Введение галоперидола в малой дозе (0,1 мг/кг) на фоне нейротоксина МФТП вызывало выраженную катаlepsию у всех животных. Гимантан в дозе 5 мг/кг (внутривенно) эффективно устранял акинетическое состояние, достоверно уменьшал вре-

мя застывания мышей в «позе лектора», особенно выраженное через 120 минут после введения галоперидола (табл. 7).

Таблица 7

**Влияние гимантана в инъекционной лекарственной форме на катаlepsию у мышей C57BL/6 вызванную введением галоперидола (0,1 мг/кг) на фоне МФТП (за 48 часов)**

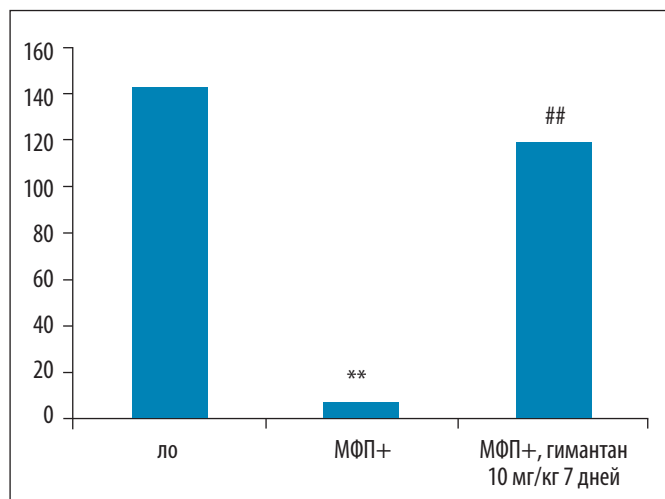
Вещества, дозы, способ введения	Время застывания мышей в позе «лектора», с	
	60 мин после введения Галоперидола	120 мин после введения Галоперидола
Контроль интактный	2,6±1,67	23,6±11,75
МФТП (30 мг/кг) в/б + Галоперидол (0,1 мг/кг) в/б	14,83±4,41#	96,5±13,67#
Гимантан (5 мг/кг) в/в + МФТП + Галоперидол	9,6±5,68	34,4±21,69*

**Примечание:** # —  $p < 0,01$ , в сравнении с группой интактного контроля;

\* —  $p < 0,05$  — относительно группы получавшей только МФТП (по критерию Манна-Уитни)

ПС у крыс моделировали интранигральным введением МФТП+. У животных отмечались выраженные моторные нарушения в тесте «вращающийся стержень». Субхроническое 7-ми дневное внутрибрюшинное введение гимантана в инъекционной лекарственной форме в дозе 10 мг/кг приводило к значительному увеличению времени нахождения животных на вращающемся стержне (рис. 1). Полученные результаты подтверждают способность гимантана в инъекционной лекарственной форме снижать выраженность двигательных нарушений при ПС, вызванным внутримозговым введением нейротоксина МФТП+.

Таким образом, выполненные исследования свидетельствуют о том, что гимантан в инъекционной лекарственной форме при однократном и субхроническом парентеральном (внутривенном и внутрибрюшинном) введении обладает выраженным противопаркинсоническим действием. Гимантан по спектру активности и дозам превосходит препарат сравнения мидантан. Гимантан при внутривенном введении эффективен в меньшей дозе, чем при внутрибрюшинном. Эти результаты согласуются с данными исследований фармакокинетики гимантана при различных путях введения [5]. Инъекционная лекарственная форма гимантана обеспечивает быстрое наступление эффекта на моделях ПС, что определяет возможность применения препарата при острых и тяжёлых состояниях у больных с болезнью Паркинсона, когда применение таблетированной формы препарата невозможно, в том числе при акинетических кризах.



**Рис. 1.** Влияние гимантана в инъекционной лекарственной форме на поведение животных в тесте «вращающийся стержень»

**Примечание:** \*\* —  $p < 0,01$ , в сравнении с группой ложно-оперированных (ЛО);

## —  $p < 0,05$  — относительно группы получавшей только МФП+ (по критерию Манна-Уитни)

### Основные выводы

1. На модели ареколинового тремора показана дозозависимая антитрemorная активность гимантана в инъекционной лекарственной форме, более выраженная при внутривенном введении (5 мг/кг внутривенно). Препарат

сравнения мидантан не активен в отношении тремора на данной модели.

2. На модели галоперидоловой катаlepsии гимантан в инъекционной лекарственной форме при внутрибрюшинном и внутривенном (5 мг/кг) введении обладает выраженным антикатаlepsогенным действием, превосходящим активность мидантана.

3. На модели МФТП вызванного паркинсонического синдрома у мышей C57Bl/6 гимантан в инъекционной лекарственной форме при парентеральном введении снижает нарушения двигательной активности, регистрируемые в тестах «открытое поле», «вращающийся стержень» и «вертикальный стержень».

4. На модели акинетического состояния, вызванного введением низкой дозы галоперидола (0,1 мг/кг) животным с паркинсоническим синдромом, индуцированным нейротоксином МФТП, гимантан (5 мг/кг внутривенно) проявляет выраженные антикатаlepsический и антиакинетический эффекты.

5. Гимантан в инъекционной лекарственной форме при субхроническом внутрибрюшинном введении в дозе 10 мг/кг снижает двигательные нарушения, вызванные у крыс внутримозговым введением нейротоксина МФП+.

### Литература

1. Вальдман Е. А. Разработка фармакологического средства патогенетической терапии паркинсонизма на основе анализа механизмов действия производных аминоксантамина. Автореф. дисс... докт. мед. наук. М. 2001. 44 с.
2. Вальдман Е. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Противопаркинсоническая активность нового производного адмантана. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 4. С. 37.
3. Воронина Т. А., Вальдман Е. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению антипаркинсонической активности фармакологических веществ // В кн.: Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. Ред. Р. У. Хабриев, изд. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, М. Медицина. 2005. С. 295-307.
4. Катунина Е. А., Петрухова А. В., Авакян Г. Н., Неробкова Л. Н., Воронина Т. А., Саядян Х. С. Возможности применения гимантана при лечении болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2008. Т. 108, № 6. С. 24-27.
5. Литвин Е. А., Бастрыгин Д. В., Колыванов Г. Б., Алексеев К. В., Жердев В. П. Фармакокинетика гимантана у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. № 11. С. 24-28.
6. Неробкова Л. Н., Вальдман Е. А., Воронина Т. А., Маркина Н. В., Шаркова Л. М. Влияние нового производного аминоксантамина А 7 на проявления паркинсонического синдрома, вызванного системным введением нейротоксина МФТП. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000. № 3. С. 36.
7. Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Пятин Б. М., Авдюнина Н. И., Гаевая Л. М., Клумова В. С., Дуденкова М. Е., Алексеев К. В. Фармацевтический анализ и стандартизация инъекционной лекарственной формы гимантана. Химико-фармацевтический журнал. 2011. № 8. С. 49-52.
8. Федорова Н. В., Грачев И. С. Леводопамининдуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: эффективность амантадина сульфата. Неврологический журнал. 2009. № 1. С. 43-48.
9. Федорова Н. В., Чигирь И. П., Кула Т. К. Алгоритм лечения развернутых стадий болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 20-26.
10. Danielczyk W. 1995. Twenty five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. J. Neural Transm. Suppl. 1995. Vol. 46. P. 399-405.
11. Ogawa N., Hirose Y., Ohara S., Ono T., Watanabe Y. A simple quantitative bradykinesia test in MPTP treated mice. // Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1985. Vol. 50, (3). P. 435-441.

11. *Przedborski S., Vila M.* The 1 methyl 4 phenyl 1,2,3,6 tetrahydropyridine mouse model. A tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 991. P. 189-198.
12. *Pettifer K. M., Jiang S., Bau C., Ballerini P., D'Alimonte I., Werstiuk E. S., Rathbone M. P.* MPP<sup>+</sup> induced cytotoxicity in neuroblastoma cells: Antagonism and reversal by guanosine. *Purinergic Signal.* 2007. Vol. 4. P.399-409.
13. *Tillerson J. L., Miller G. W.* Grid performance test to measure behavioral impairment in the MPTP treated mouse model of parkinsonism. *J Neurosci Methods.* 2003. Vol. 123, (2). P. 189-200.
14. *Watanabe Y., Himeda T., Araki T.* Mechanisms of MPTP toxicity and their implications for therapy of Parkinson's disease. *Med. Sci. Monit.* 2005. Vol.11, (1). P. 17-23.
15. *Weihmuller F. B., Hadjiconstantinou M., Bruno J. P.* Dissociation between biochemical and behavioral recovery in MPTP treated mice // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1989. Vol. 34 (1). P.113–117.